

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 396**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2011 E 11796876 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2646439**

54 Título: **Alquilamidas como inhibidores de la unión del VIH**

30 Prioridad:

02.12.2010 US 418994 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.10.2016

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road Brentford Middlesex
TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**WANG, TAO;
ZHANG, ZHONGXING;
YIN, ZHIWEI;
KADOW, JOHN, F. y
MEANWELL, NICHOLAS, A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 585 396 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Alquilamidas como inhibidores de la unión del VIH

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y biológicas, sus composiciones farmacéuticas y métodos de uso. En particular, la invención del presente documento se dirige a alquilamidas de piperazina como inhibidores de la unión del VIH que poseen una actividad antiviral exclusiva.

10

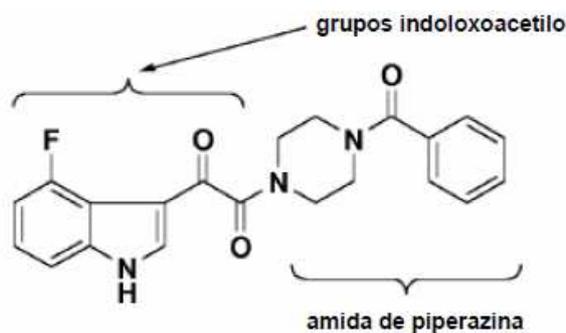
Antecedentes de la invención

La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un importante problema médico, con una estimación de 45 millones de personas infectadas en todo el mundo a finales de 2007. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se informó de aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas fallecidas a causa del SIDA. Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) o combinaciones aprobadas en una sola píldora: zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o HIVID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal diisoproxilfumarato de tenofovir (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA®), COMBIVIR® (contiene 3TC y AZT), TRIZIVIR® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene VIREAD® y EMTRIVA®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®) y efavirenz (o SUSTIVA®), Atripla (TRUVADA® + SUSTIVA®) y etravirina, e inhibidores de proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®), así como inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress), e inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (Selzentry).

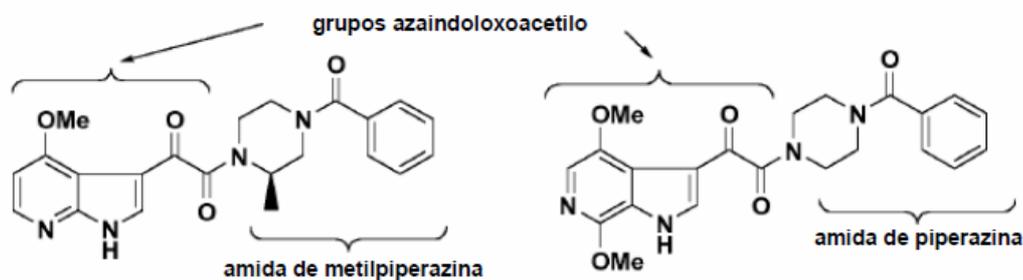
Cada uno de estos fármacos, si se usan solos, solo pueden restringir transitoriamente la replicación viral. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto intenso sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, recientemente se han documentado reducciones significativas de los índices de mortalidad entre los pacientes con SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. No obstante, a pesar de estos impresionantes resultados, del 30 al 50 % de los pacientes pueden, en última instancia, no responder a las terapias de combinación de fármacos. La insuficiente potencia de los fármacos, la no observancia del tratamiento, la penetración tisular restringida y las limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos nucleósidos no pueden fosforilarse en las células en reposo) pueden ser las responsables de la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la elevada tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1, junto con la incorporación frecuente de mutaciones, conducen a la aparición de variantes resistentes a fármacos y a fallos en el tratamiento cuando hay concentraciones subóptimas de los fármacos presentes. Por lo tanto, se requieren nuevos agentes anti-VIH que presenten distintos patrones de resistencia y una farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones terapéuticas. Mejores inhibidores de la fusión del VIH y antagonistas del correceptor de la entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH adicionales que están siendo estudiados por una serie de investigadores.

Los inhibidores de la unión del VIH son una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH e interfieren en la interacción entre la proteína gp120 de la superficie y el receptor CD4 de la célula huésped. Así pues, impiden que el VIH se una a los linfocitos T CD4 humanos y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con una utilidad y eficacia máximas como agentes antivirales. Una divulgación que describe indoles cuya estructura mostrada a continuación para BMS-705 es representativa, se ha desvelado (derivados de indoloxoacetil-piperazina antivirales).

50

**BMS-705**

Tanto en técnica académica como de patentes, se han descrito otros dos compuestos, denominados en la bibliografía BMS-806 y BMS-043:

**BMS-806****BMS-043**

5

En la bibliografía, se ha desvelado cierta descripción de sus propiedades en ensayos clínicos en seres humanos.

10 Cabe señalar que, en las tres estructuras, hay presente una amida de piperazina (en estas tres estructuras, una fenilamida de piperazina), y este grupo está unido directamente a un resto oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido en la posición 3 del 4-fluoroindol en BMS-705 y en la posición 3 de los azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

15 En un esfuerzo por mejorar los compuestos anti-VIH, las últimas publicaciones describían, en parte, patrones de sustitución modificados en los indoles y azaindoles. Los ejemplos de dichos esfuerzos incluyen: (1) nuevos derivados de piperazina indoloxoacética sustituidos; (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituidos; y (3) derivados de piperazina azaindoloxoacética sustituidos.

20 También se demostró que era posible el reemplazo de estos grupos por otros heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o hidrocarburos bicyclicos. Los ejemplos incluyen: (1) derivados de indol, azaindol y amidopiperazina heterocíclicos relacionados; (2) derivados antivirales de bicyclo 4.4.0; y (3) derivados de diazaindol.

25 También se han descrito en la técnica unos cuantos reemplazos seleccionados para la porción amida de piperazina de las moléculas, y entre estos ejemplos se encuentran (1) algunos piperidinalquenos; (2) algunas pirrolidinamidas; (3) algunas N-aril- o heteroaril-piperazinas; (4) algunas piperazinilureas; y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

30 En "Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents" (Ueda *et al.*, solicitud no provisional de EE.UU. con n.º de serie. 11/066.745, presentada el 25 de febrero de 2005 o la publicación de EE.UU. n.º 2005/0209246 o el documento WO 2005/090367 A1), se desvelan método/s de preparación de profármacos para esta clase de compuestos.

35 Una solicitud de patente PCT publicada WO 2003/103607 A1 (11 de junio de 2003) desvela un ensayo útil para ensayar ciertos inhibidores de VIH.

Varias solicitudes de patente publicadas describen estudios de combinación con inhibidores de benzamida de piperazina, por ejemplo, la publicación de EE.UU. n.º 2005/0215543 (documento WO 2005/102328 A1), la publicación de EE.UU. n.º 2005/0215544 (documento WO 2005/102391 A1) y la publicación de de EE.UU. n.º 2005/0215545 (documento WO 2005/102392 A2).

40

Una publicación sobre nuevos compuestos de esta clase de inhibidores de la unión (Wang, J. *et al.*, *Org. Biol. Chem.*, 3: 1781-1786 (2005)) y una solicitud de patente sobre algunos compuestos relacionados de forma más lejana han aparecido en el documento WO 2005/016344, publicado el 24 de febrero de 2005.

5 Las publicaciones de patente publicadas WO 2005/016344 y WO 2005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores de VIH. Otras referencias en el campo de la unión del VIH incluyen las publicaciones de EE.UU. n.º 2007/0155702, 2007/0078141 y 2007/0287712, el documento WO 2007/103456, así como las patentes de EE.UU. n.º 7.348.337 y 7.354.924. Una referencia bibliográfica es *J. Med. Chem.*, 50:6535 (2007).

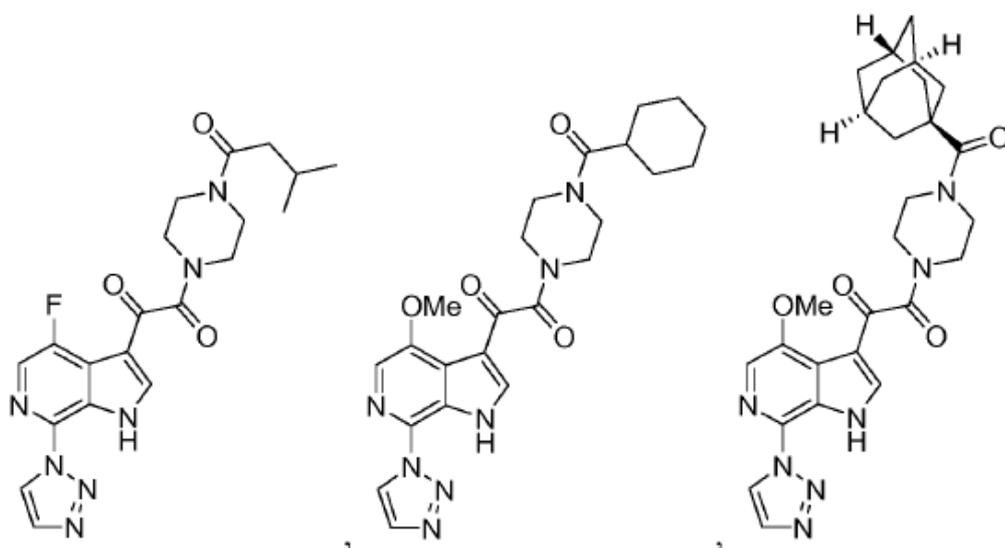
10 Además, el documento WO 2004/011425 A2 describe derivados de indol, azaindol, y ureido- y tioureido-piperazina heterocíclicos relacionados. El documento US 2003/207910 A1 describe derivados de azaindoloacetil-piperazina, y el documento US 2003/069245 A1 describe derivados de indoloacetil-piperazina. Los compuestos anteriormente mencionados proporcionan actividad antiviral, solos o en combinación con otros agentes antivirales, agentes antiinfecciosos, inmunomoduladores o inhibidores de la entrada del VIH, y son particularmente útiles para el
 15 tratamiento del VIH y del SIDA. Además, N. A. Meanwell *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 5136-5139 describen 1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etano-1,2-diona y derivados de la misma como inhibidores del VIH.

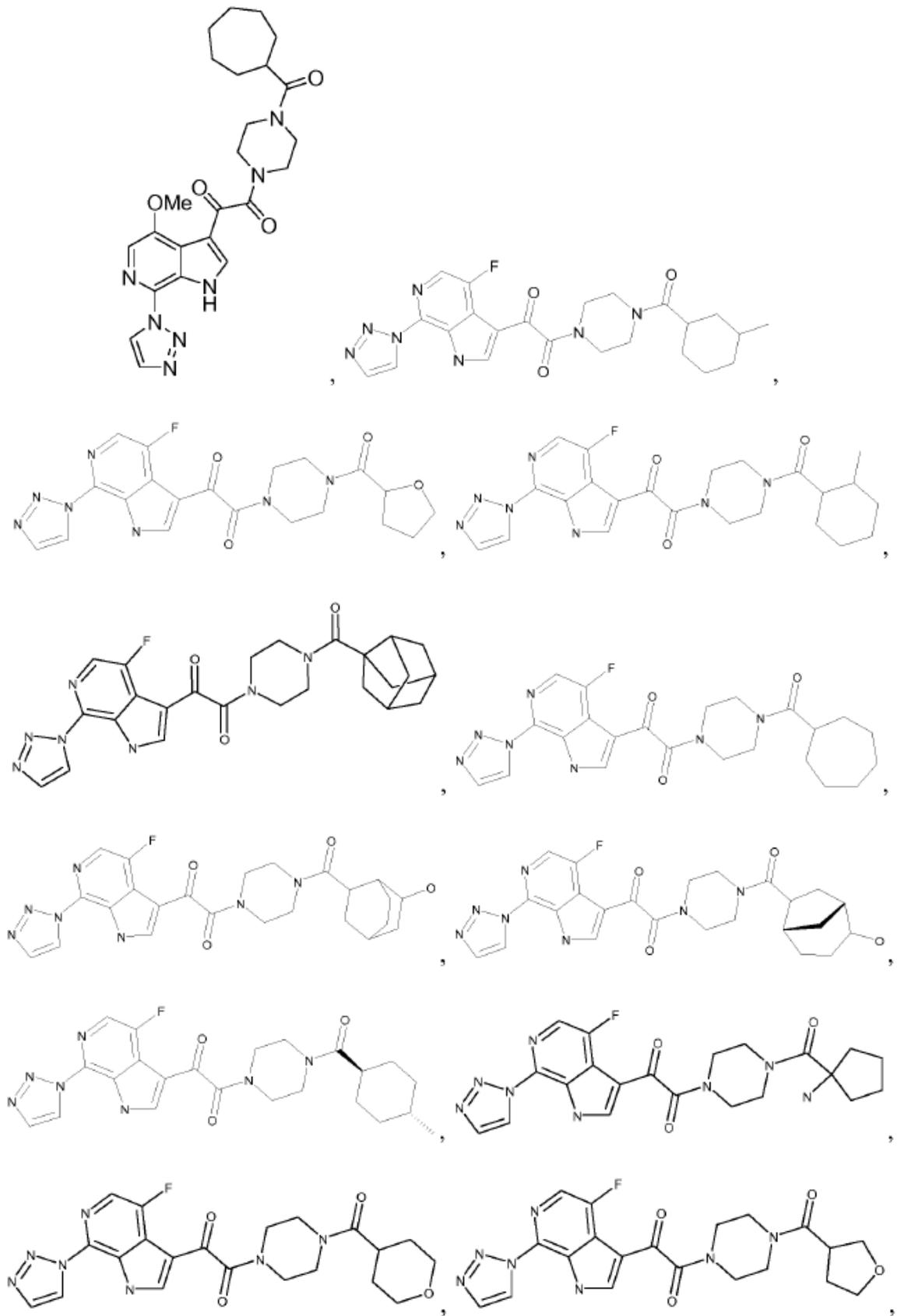
20 Por lo tanto, lo que se necesita en la técnica son nuevos compuestos inhibidores de la unión del VIH, y composiciones de los mismos, que sean eficaces contra la infección por VIH.

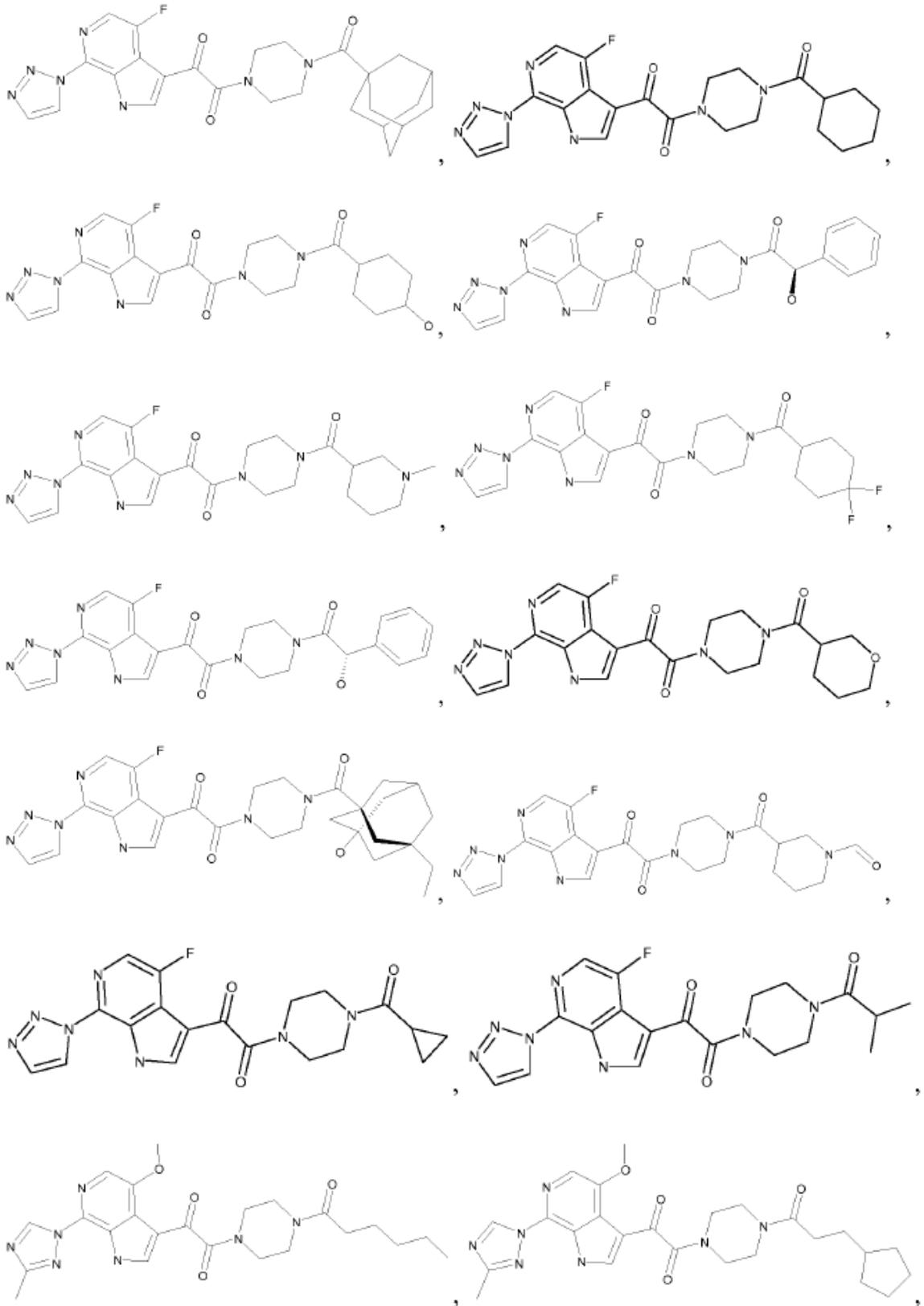
Son de particular interés las nuevas alquilamidas de piperazina como compuestos inhibidores de la unión del VIH que se describen en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son derivados de alquilamida que son estructuralmente distintos de los inhibidores de la unión del VIH de arilamida expuestos en la bibliografía.

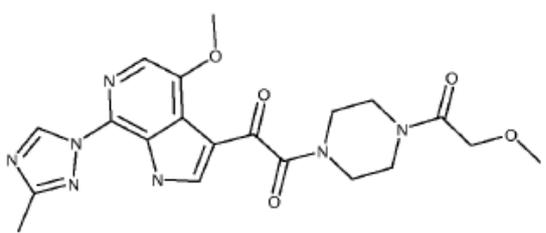
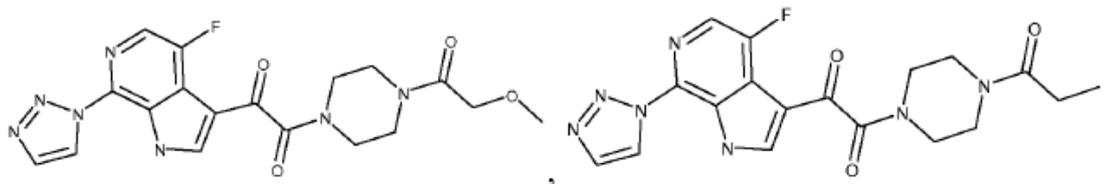
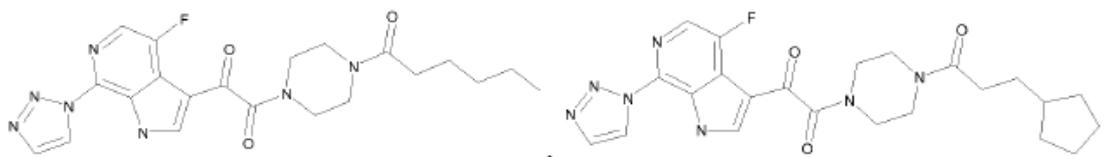
25 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
 30 que se seleccionan del grupo de:

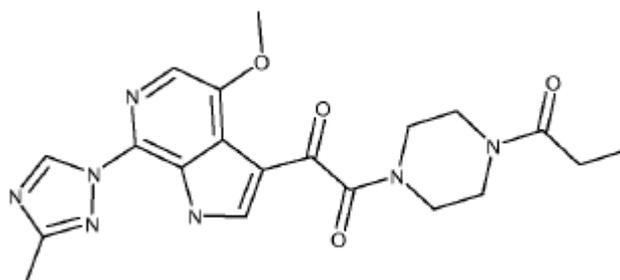








y



5 Otra realización de la presente invención se dirige a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de mamíferos infectados con un virus, especialmente en los que el virus es el VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de la invención anterior, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

10 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de la invención y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

20 En otra realización de la invención, se proporcionan uno o más métodos de fabricación de los compuestos de la invención.

La presente invención se dirige a estos, así como a otros fines importantes, descritos de aquí en adelante.

Descripción detallada de las realizaciones

25 Dado que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y, por tanto, presentarse como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diastereoméricas y enantioméricas de los compuestos de la invención, además de las mezclas de los mismos.

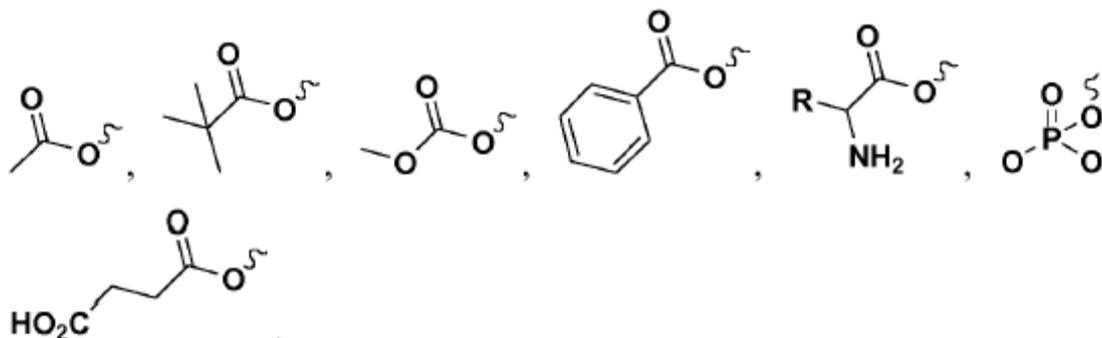
Definiciones

En la técnica, se sabe que los átomos de nitrógeno de los sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace del anillo heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces de las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dicta si los átomos de nitrógeno pueden sustituirse como los químicos en la técnica conocida. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de los enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no engloban estructuras conocidas que sean inestables o que no puedan existir basándose en la bibliografía.

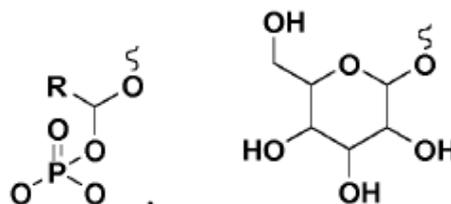
Las sales farmacéuticamente aceptables y los profármacos de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del alcance de la presente divulgación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfinico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, también pretende incluir sales de grupos ácidos tales como carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente, calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

Como se ha indicado anteriormente, la presente divulgación también incluye "profármacos". El término "profármaco", como se usa en el presente documento, abarca tanto la expresión "profármacos de éster" como la expresión "profármacos de éter". La expresión "profármacos de éster", como se emplea en el presente documento, incluye ésteres y carbonatos formados mediante la reacción de uno o más hidroxilos de compuestos de la invención, ya sea con agentes de acilación o agentes de fosforilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, ésteres de aminoácidos, fosfatos, semiésteres ácidos tales como malonatos, succinatos o glutaratos, y similares. En ciertas realizaciones, se pueden preferir en especial los ésteres de aminoácidos.

Los ejemplos de dichos ésteres profármaco incluyen:

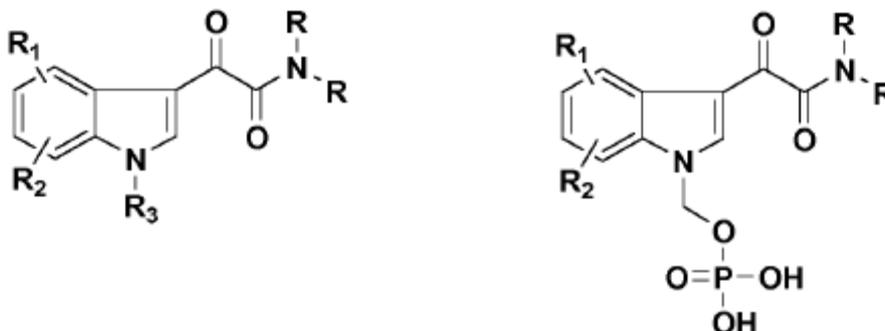


La expresión "profármacos de éter" incluye tanto acetales de fosfato como O-glucósidos. Los ejemplos representativos de dichos profármacos de éter incluyen:



Los derivados de profármaco en los que el resto de profármaco está unido al átomo de N del indol también se consideran parte de la presente invención. Estos profármacos se pueden preparar mediante la sustitución del N del indol con un resto que modifique las propiedades físicas del compuesto y se pueden enmascarar, ya sea por degradación química o enzimática. Los ejemplos de R₃ incluyen derivados de acilo similares a los descritos

anteriormente. Un profármaco preferido es la resto fosfonoximetilo, que se puede introducir usando los métodos descritos anteriormente y convertirse en formas de sal farmacéuticamente aceptables que confieran estabilidad química y propiedades físicas ventajosas:



5

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas anteriormente, se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), mediante pulverización por inhalación, o por vía rectal y por otros medios, en formulaciones monodosis que contengan vehículos, excipientes y diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables disponibles para el experto en la materia. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

10

Así pues, de acuerdo con la presente divulgación, se proporciona además un compuesto para su uso en un método de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar las infecciones virales tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica que contenga una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de la invención, junto con uno o más vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad antiviral eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y el método que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir, para inhibir, mejorar o curar afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que producen el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar, tratando, tratamiento", como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, significan prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

25

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos de administración oral; así como pulverizados nasales, preparados inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios. Los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y son los que se utilizan en la técnica de las preparaciones farmacéuticas.

30

Cuando se administran por vía oral en forma de una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas normalmente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden contener celulosa microcristalina para aportar volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes/agentes aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

40

Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro sódico isotónica, o agentes de dispersión o humectación y suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijos, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

45

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un período de tiempo prolongado, tal como días, semanas, meses o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular puede variar, y dependerá de varios factores incluyendo la actividad del compuesto empleado en concreto, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese

50

compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular, y el huésped que se somete a tratamiento.

5 También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de la invención expuestos en el presente documento, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento de SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar de forma eficaz, ya sea en períodos previos a la exposición y/o posteriores a la exposición, en combinación con cantidades eficaces de antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas tales como los que se presentan en la siguiente tabla no limitante:

10

ANTIVIRALES		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles CA)	Infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con/Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa aberrante lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma, EE.UU.	Infección por VIH
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citoveno	Syntex	Amenazador de la visión
Ganciclovir		CMV periférico, Retinitis por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (Inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddl Didesoxicidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266), Sustiva®		
(-)6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4-(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec - J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la RT)

ES 2 585 396 T3

Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, herpes simplex
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la RT)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón beta recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa), también con AZT
Lobucavir	Bristol Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia octapeptídica del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, Infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Probucof	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Estavudina; d4T Dideshidrodesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	infecciones por CMV y HSV genitales
Virazole Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxil, sal fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (Enfuvirtide o T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa viral
Selzentry (Maraviroc) (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)

ES 2 585 396 T3

Trizivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de integrasa MK-0518 Raltegravir	Merck	Infección por VIH, SIDA
Truvada®	Gilead	Combinación de Tenofovir sal disoproxil fumarato (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo
Combinación de tres fármacos Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de Tenofovir sal disoproxil fumarato (Viread®), Emtriva® (Emtricitabina) y Sustiva® (Efavirenz)
Festinavir®	Oncolys BioPharma	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo
Conjugado lipídico CMX-157 de tenofovir nucleótido	Chimerix	Infección por VIH, SIDA
Inhibidor de integrasa GSK1349572	GSK	Infección por VIH, SIDA

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan CL246,738	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX) Wyeth Lederle Labs	SIDA, ARC
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	SIDA, sarcoma de Kaposi Bloquea la fusión del VIH con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	SIDA, en combinación con AZT
Inmunoestimulante de partículas del núcleo del VIH	Rorer	VIH seropositivo
interleucina-2 IL-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
interleucina-2 IL-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH en combinación con AZT
interleucina-2 IL-2 (aldeslucina)	Chiron	SIDA, aumento de los recuentos de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico

CD4 humano soluble recombinante rCD4	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón alfa-2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC en combinación con AZT
T4 soluble SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral, TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma

ANTIINFECCIOSOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidyl Eflornithine	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea por <i>Cryptosporidia</i>
Intraconazole-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada con la terapia con AZT
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Debilidad relacionada con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asociada con el SIDA
Testosterona	ALZA, Smith Kline	Debilidad relacionada con el SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con el SIDA

Además, los compuestos de la divulgación expuestos en el presente documento se pueden usar en combinación con otros inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se describen en *Drugs of the Future*, 24(12):1355-1362 (1999); *Cell*, 9:243-246 (29 de octubre de 1999); y en *Drug Discovery Today*, 5(5):183-194 (mayo de 2000) y Meanwell, N. A. *et al.*, "Inhibitors of the entry of HIV into host cells", *Curr. Op. Drug Dis. Dev.*, 6(4):451-461 (2003). En concreto, los compuestos se pueden utilizar en combinación con otros inhibidores de la unión, inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor de quimiocina dirigidos al receptor del núcleo de CCR5 o de CXCR4.

Se ha de entender que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente divulgación con antivirales, inmunomoduladores y antiinfecciosos para el SIDA, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas no se limita al listado de la tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternativos con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional de la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es REYATAZ® (principio activo del Atazanavir). Por lo general, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esta puede administrarse junto con una dosis baja de Ritonavir (de 50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es KALETRA®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de *N*-(2(*R*)-hidroxi-1-(*S*)-indanil)-2(*R*)-fenilmetil-4-(*S*)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(*S*)-*N'*-(*t*-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con el documento de patente de EE.UU. n.º 5.413.999. En general, el indinavir se administra a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferidos de la proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro

inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir, que se administra a una dosis de 600 o 1.200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH preferentes incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la extensión y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen las siguientes (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina. (La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EP 0 484 071.)

En dichas combinaciones el compuesto de la presente divulgación y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser previa, simultánea o posterior a la administración del/de los otro/s agente/s.

QUÍMICA GENERAL (MÉTODOS DE SÍNTESIS)

La presente invención comprende compuestos como se han definido anteriormente, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que sufren o que son susceptibles de sufrir infección por VIH. Los compuestos de la invención incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables. Los procedimientos generales de elaboración de los compuestos de la invención y los productos intermedios útiles para su síntesis se describen en los siguientes esquemas (después de las abreviaturas).

Abreviaturas:

A lo largo de la descripción de la divulgación y de los ejemplos, se pueden usar una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales muy conocidas por los expertos en la materia:

h = hora/s

t. a. = temperatura ambiente

mol = mol/es

mmol = milimol/es

g = gramo/s

mg = miligramo/s

ml = mililitro/s

TFA = ácido trifluoroacético

DCE = 1,2-dicloroetano

CH₂Cl₂ = diclorometano

TPAP = perrutenato de tetrapropilamonio

THF = tetrahidrofurano

DEPBT = 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en polímero

EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

DMF = *N,N*-dimetilformamida

base de Hunig = *N,N*-diisopropiletilamina

MCPBA = ácido *meta*-cloroperbenzoico

azaindol = 1*H*-pirrolo-piridina

4-azaindol = 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

5-azaindol = 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

6-azaindol = 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

7-azaindol = 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

PMB = 4-metoxibencilo

DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

OTf = trifluorometanosulfonoxi

NMM = 4-metilmorfolina

PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina

NaHMDS = hexametildisilazida de sodio

EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TMS = trimetilsililo

DCM = diclorometano

DCE = dicloroetano

MeOH = metanol

THF = tetrahidrofurano

EtOAc = acetato de etilo

LDA = diisopropilamida de litio

TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio

DME = dimetoxietano

DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 CBZ = benciloxicarbonilo
 PCC = clorocromato de piridinio
 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N-tetrametiluronio
 DEBPT = 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

Química experimental

Método de LC/MS (es decir, identificación de los compuestos)

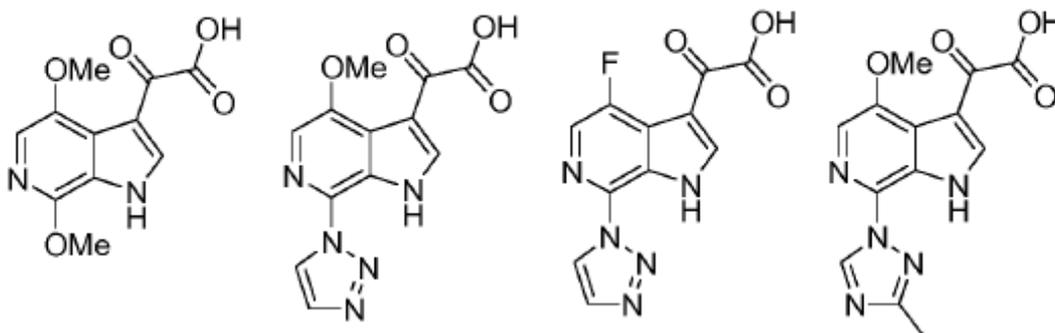
Todos los datos de cromatografía de líquidos (LC) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS o LC-20AS usando un detector de UV-Vis SPD-10AV o SPD-20A, y los datos de espectrometría de masas (MS) se determinaron con una plataforma Micromass para LC en modo de electronebulización.

Método de HPLC (es decir, aislamiento de los compuestos)

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando un sistema automatizado de HPLC preparativa Shimadzu LC-8A o LC-10A.

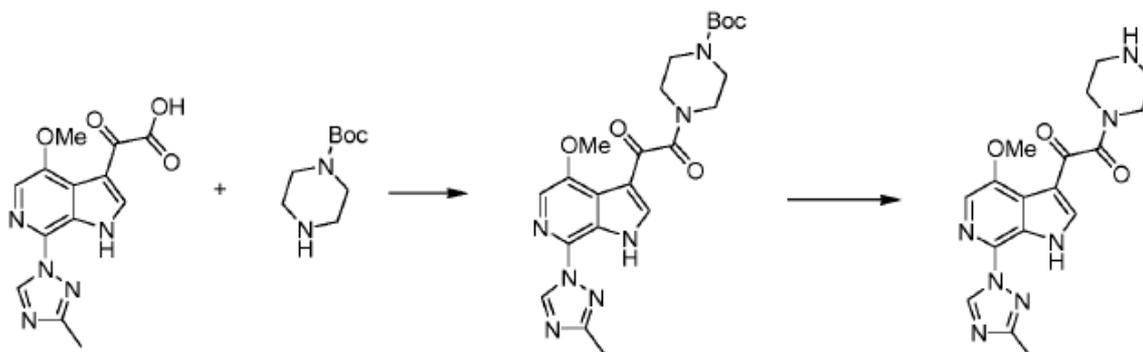
Producto intermedio ACOCOOH:

La preparación del molde A-CO-CO-OH se ha descrito detalladamente en el documento WO-2001062255 (T. Wang, *et al.*), el documento WO-200204440 (O. Wallace, *et al.*) y el documento WO-2002062423 (T. Wang, *et al.*). A continuación, se enumeran algunos ejemplos de ACOCOOH.



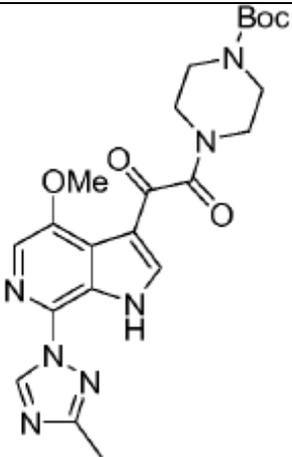
Producto intermedio de 2-ceto-piperazin-amida:

Procedimiento típico de preparación de productos intermedios de 2-ceto-piperazin-amida. Síntesis de 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona:



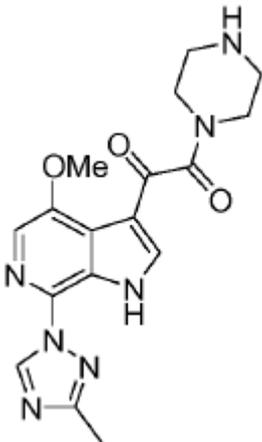
Etapa 1: se añadió iPr_2NEt (5 ml) a una solución de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (2 g), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,24 g) y DEPBT (1,99 g) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 72 horas, después se calentó hasta 115 °C durante 24 horas, antes de inactivarla con bicarbonato de sodio (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se secó la

fase orgánica combinada sobre Mg₂SO₄ y se concentró al vacío, dando un producto en bruto, que se purificó parcialmente mediante HPLC, mientras que el resto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

	
4-(2-(4-Metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico	
MS (M-H) ⁺ Calc.	468,2
MS (M-H) ⁺ Observ.	468,3
Tiempo de retención	1,40 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	ACN al 5 %:agua al 95 %:acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	ACN al 95 %:agua al 5 %:acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN:agua:acetato de amonio
Columna	PHENOMENEX-LUNA, 4,6 x 50 mm, S5

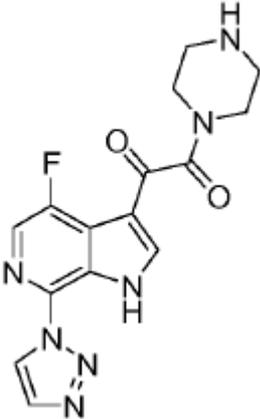
- 5 Etapa 2: se añadió TFA (4 ml) a una solución de 4-(2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-carboxilato *terc*-butílico (500 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante una noche y se inactivó con bicarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Mg₂SO₄ y se concentró al vacío, dando un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice.

10

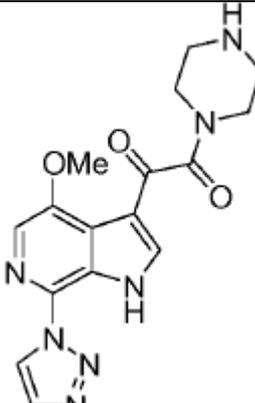
	
1-(4-Metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona	
MS (M-H) ⁺ Calc.	370,2
MS (M-H) ⁺ Observ.	370,2
Tiempo de retención	0,90 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	ACN al 5 %:agua al 95 %:acetato de amonio 10 mM

Disolvente B	ACN al 95 %:agua al 5 %:acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN:agua:acetato de amonio
Columna	PHENOMENEX-LUNA, 4,6 x 50 mm, S5

5 Se sintetizó 1-(4-fluoro-7-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona mediante el mismo proceso, preparándose 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona, usando ácido 2-(4-fluoro-7-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-oxoacético como material de partida.

	
1-(4-Fluoro-7-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona	
MS (M-H) ⁺ Calc.	344,1
MS (M-H) ⁺ Observ.	344,2
Tiempo de retención	0,95 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	ACN al 5 %:agua al 95 %:acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	ACN al 95 %:agua al 5 %:acetato de amonio 10 mM
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN:agua:acetato de amonio
Columna	PHENOMENEX-LUNA, 4,6 x 50 mm, S5

10 Se sintetizó 1-(4-metoxi-7-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona mediante el mismo proceso, preparándose 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona, usando ácido 2-(4-metoxi-7-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-oxoacético como material de partida.

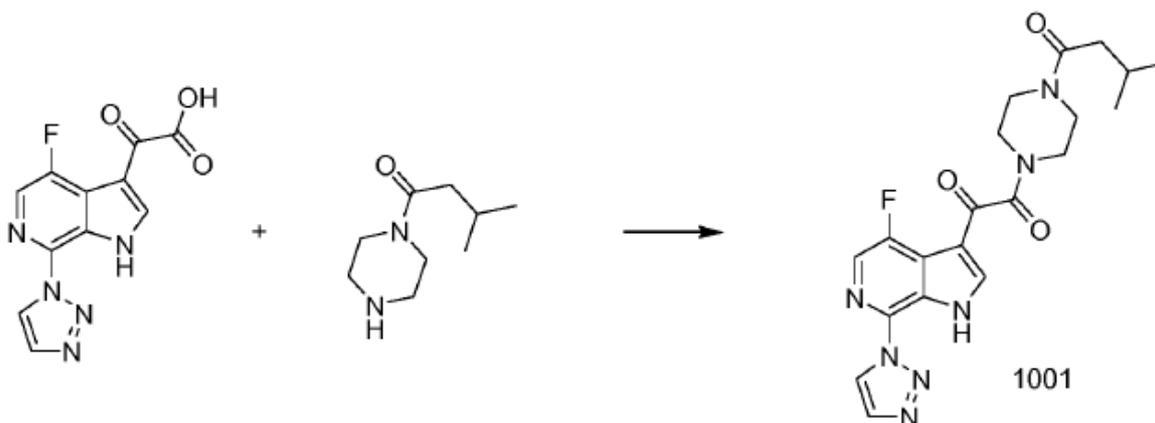


1-(4-Metoxi-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona

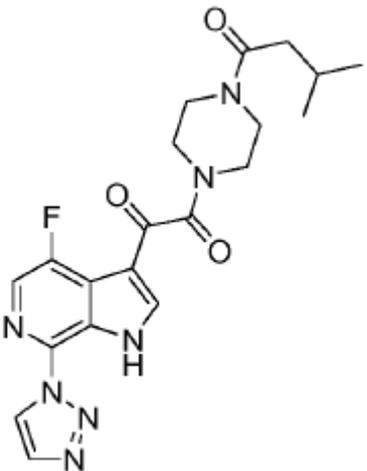
MS (M-H) ⁺ Calc.	356,1
MS (M-H) ⁺ Observ.	356,0
Tiempo de retención	0,98 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	Agua al 90 %:metanol al 10 %:TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 %:metanol al 90 %:TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	Xterra 4,6 x 50 mm, 18 C, 5 um

Síntesis de los compuestos de la invención

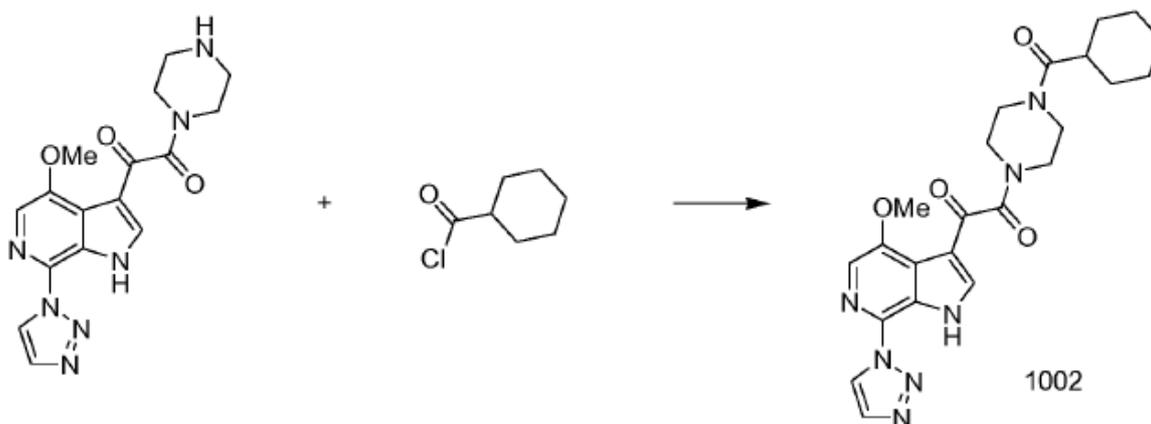
- 5 **Preparación del Compuesto 1001, 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il)etan-1,2-diona**



- 10 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg), 3-metil-1-(piperazin-1-il)butan-1-ona (74 mg), TBTU (128 mg) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se retiró la DMF por evaporación a presión reducida y se recristalizó el residuo en MeOH, dando el Compuesto 1001 (54 mg).

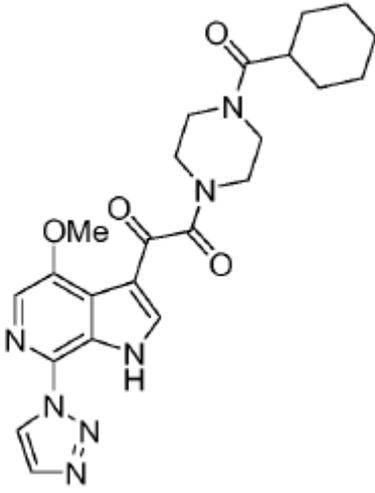
	
1001	
MS (M-H) ⁺ Calc.	428,2
MS (M-H) ⁺ Observ.	427,9
Tiempo de retención	1,73 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	Agua al 90 %:metanol al 10 %:TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 %:metanol al 90 %:TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA, 4,6 x 50 mm, S10

Preparación del Compuesto 1002, 1-(4-(ciclohexanocarbonil)piperazin-1-il)-2-(4-metoxi-7-(1H-1,2,3-triazol-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etan-1,2-diona y Compuesto 1003

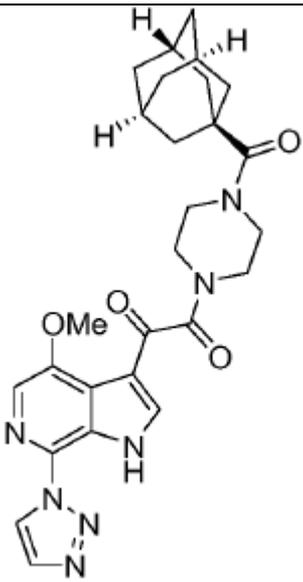


5 Se combinaron 1-(4-metoxi-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona (100 mg) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (41 mg) en Et₃N al 10 % en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, antes de inactivarla con 5 ml solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se combinó la capa orgánica combinada, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el Compuesto 1002 (30 mg).

10

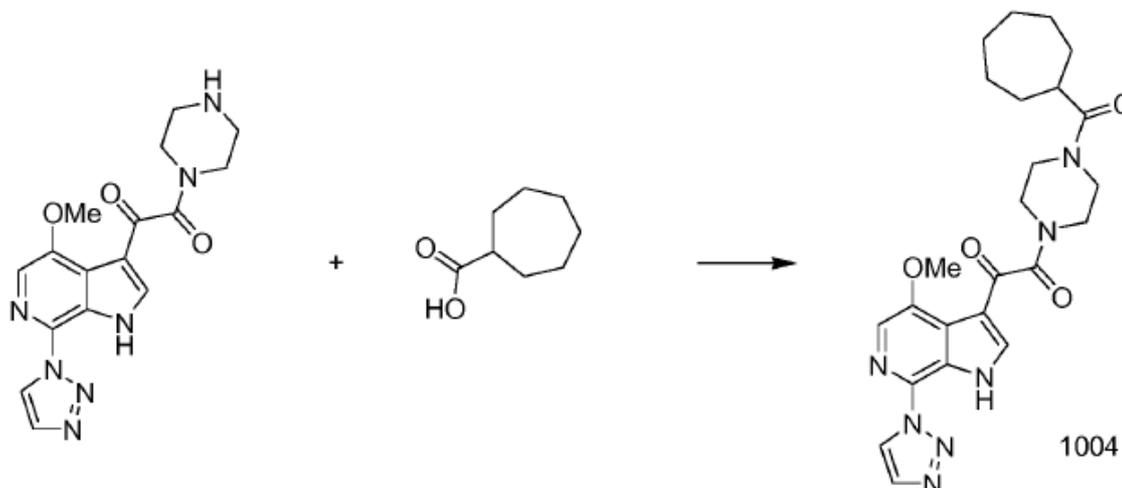
	
1002	
MS (M-H) ⁺ Calc.	466,2
MS (M-H) ⁺ Observ.	466,1
Tiempo de retención	2,20 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	Agua al 90 %:metanol al 10 %:TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 %:metanol al 90 %:TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	XTERRA 4,6 x 30 mm, S5

El Compuesto 1003 se sintetizó mediante el mismo proceso usado para preparar el 1002, usando cloruro de 1-adamantancarbonilo como material de partida.

	
1003	
MS (M-H) ⁺ Calc.	518,2
MS (M-H) ⁺ Observ.	518,2
Tiempo de retención	2,43 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	Agua al 90 %:metanol al 10 %:TFA al 0,1 %

Disolvente B	Agua al 10 %:metanol al 90 %:TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	XTERRA 4,6 x 30 mm, S5

Preparación del Compuesto 1004, 1-(4-(cicloheptanocarbonil)piperazin-1-il)-2-(4-metoxi-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etan-1,2-diona.



- 5 Se combinaron 1-(4-metoxi-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona (50 mg), ácido cicloheptanocarboxílico (26 mg), TBTU (64 mg) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, antes de inactivarla con 5 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se combinó la capa orgánica combinada, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el Compuesto 1004 (10 mg).
- 10

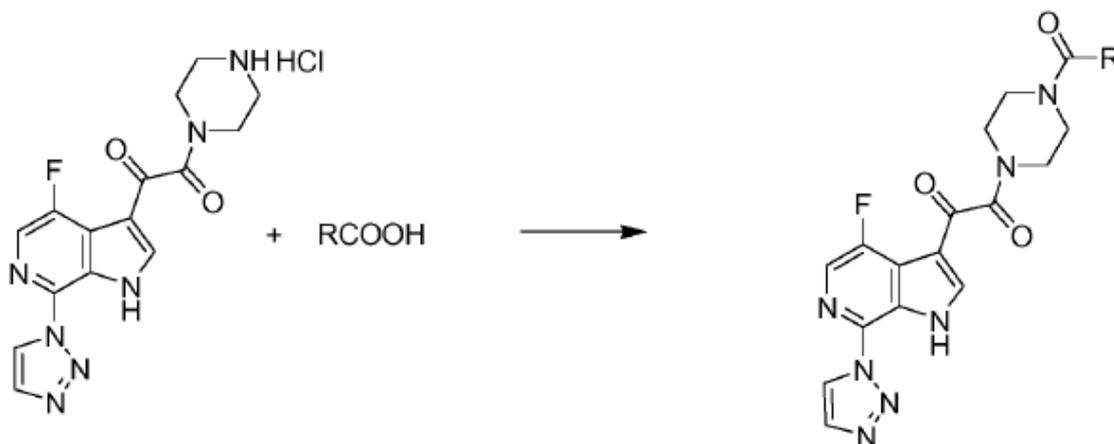
1004	
MS (M-H) ⁺ Calc.	480,2
MS (M-H) ⁺ Observ.	480,2
Tiempo de retención	1,73 min
Condiciones de la LC	
Disolvente A	Agua al 90 %:metanol al 10 %:TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 %:metanol al 90 %:TFA al 0,1 %

% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA, 4,6 x 50 mm, S10

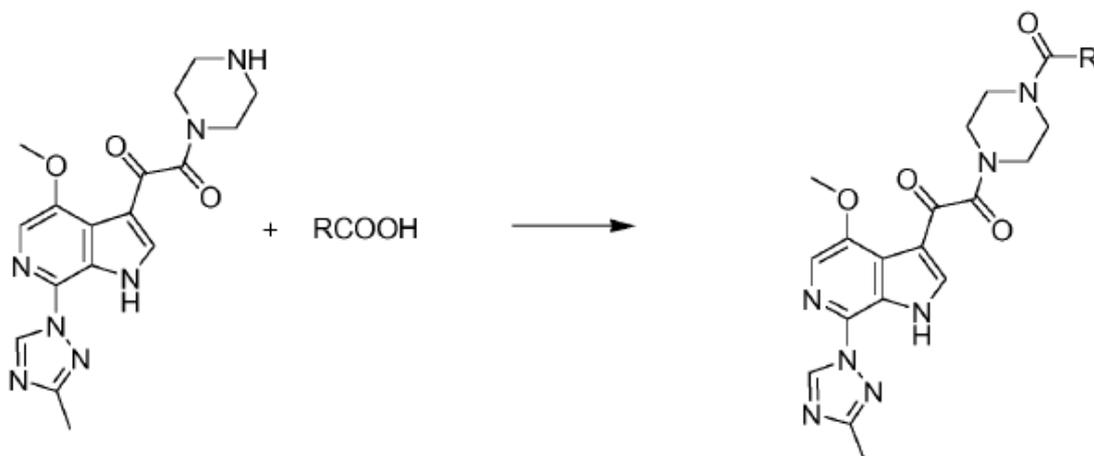
Los siguientes métodos se usaron para preparar los Compuestos 2001 - 2051 (Los Compuestos 2006, 2007, 2009, 2011, 2020, 2025, 2026, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2045, 2047, 2047, 2049, 2051 son ejemplos de referencia).

- 5 **Método de HPLC analítica 1:** Waters Xbridge 2,1 x 50 mm, 5 μ m, 18 C, A = ACN:Agua a 5:95; B = ACN:Agua a 95:5; Modificador = NH_4OAc 10 mM. 0,00 min = B al 0 %, 2,0 min = B al 100 %, 3,0 min = B al 100 %, 3,05 min = B al 0%, 3,5 min = B al 0 %, Caudal = 1 ml/min.
- 10 **Método de HPLC analítica 2:** Phenomenex, Gemini 100 x 4,6 mm, 5 μ 18 C, A = Agua, B = ACN; Modificador = NH_4OAc 10 mM. 0,00 min = B al 10 %, 6,0 min = B al 95 %, 6,5 min = B al 95 %, 7,0 min = B al 10 %, 8,0 min = B al 10 %, Caudal = 1,2 ml/min.
- 15 **Método de HPLC analítica 3:** Onyx Monolithic 18 C, 50 x 4,6 mm, 5 μ , 18 C, A = Agua, B = ACN; Modificador = NH_4OAc 10 mM. 0,00 min = B al 10 %, 3,0 min = B al 95 %, 4,0 min = B al 95 %, 4,2 min = B al 10 %, 5,0 min = B al 10 %, Caudal = 1,2 ml/min.

Los siguientes procedimientos generales se refieren al procedimiento experimental para la obtención de los compuestos de la biblioteca.



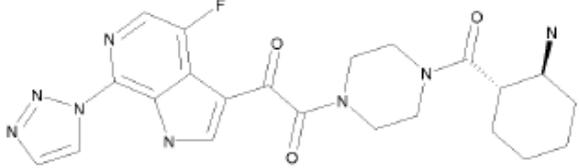
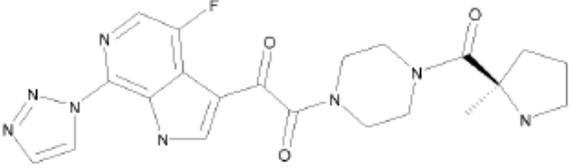
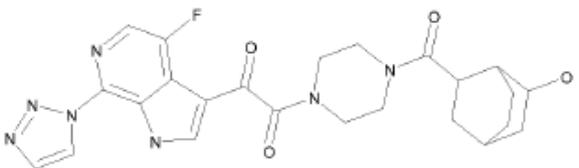
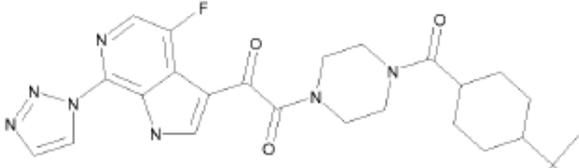
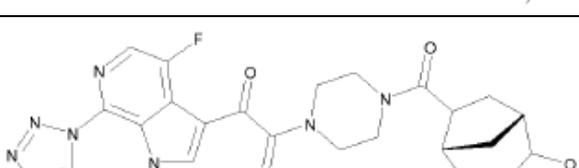
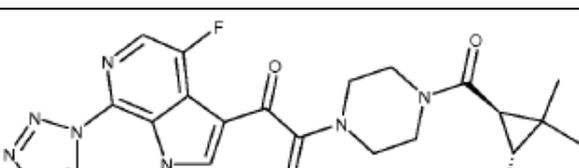
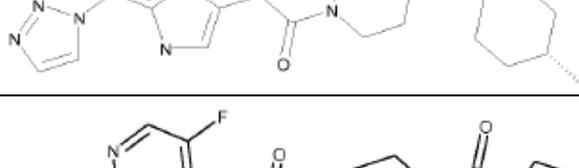
- 20 Se añadió clorhidrato de 1-(4-fluoro-7-(1*H*-4,1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona (1 eq.) en DMF a un tubo Wheaton (16 x 100 mm) que contenía ácido previamente pesado (3 eq.), y a ello le siguió la adición de DIPEA (5 eq.) y DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se transfirieron todas las muestras a una placa y se purificaron mediante HPLC.



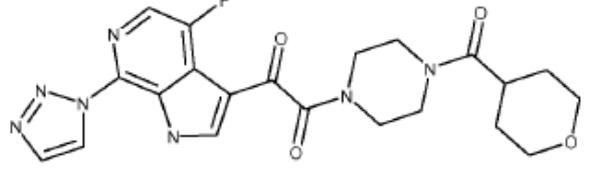
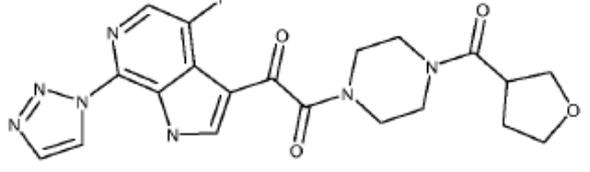
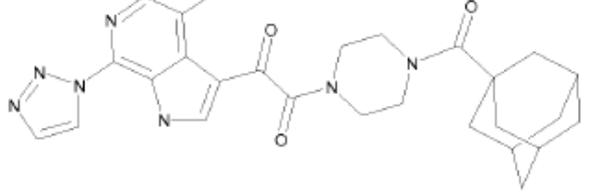
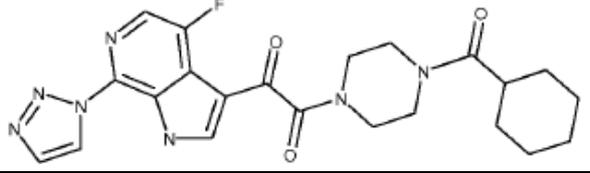
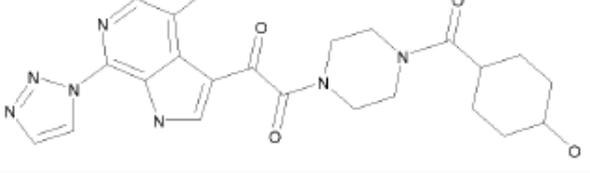
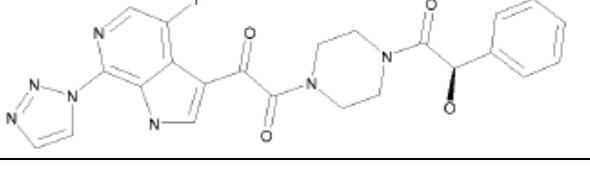
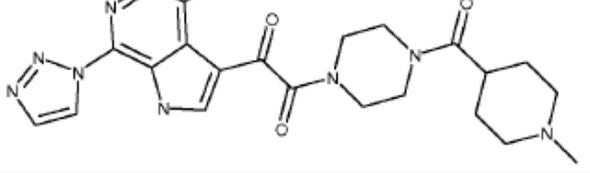
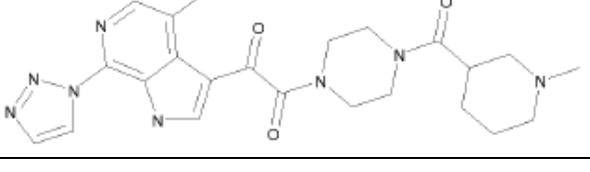
5 Se añadió 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(piperazin-1-il)etan-1,2-diona (1 eq.) en DMF a un tubo Wheaton (16 x 100 mm) que contenía ácido previamente pesado (3 eq.), y a ello le siguió la adición de DIPEA (5 eq.) y DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se transfirieron todas las muestras a una placa y se purificaron mediante HPLC.

Comp, n.º	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calc.	MS (M+H) ⁺ Observ.	Tr (min)	Método
2001		468,2	468,2	7,09	1
2002		442,2	442,2	4,12	1
2003		468,2	468,3	6,92	1
2004		492,2	492,2	7,36	1
2005		468,2	468,3	6,93	1

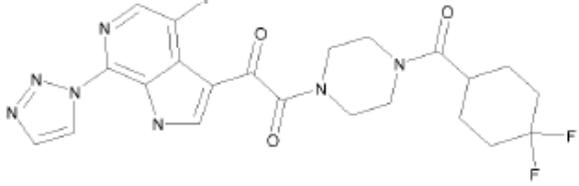
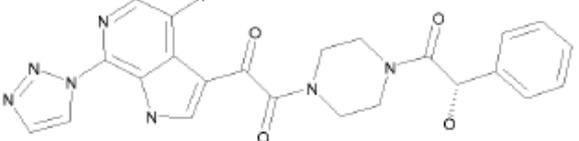
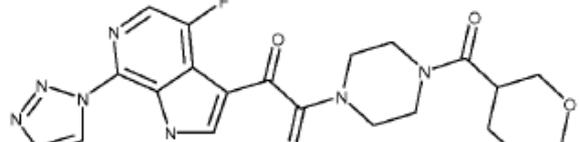
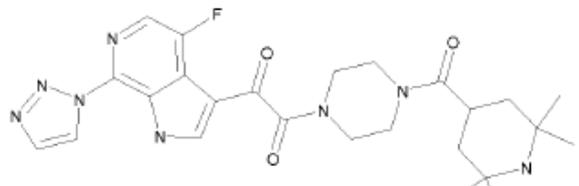
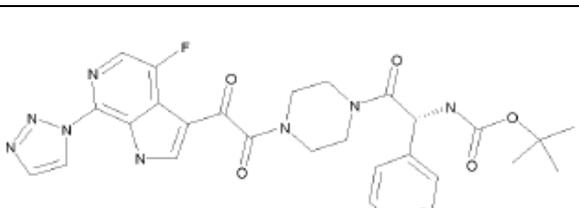
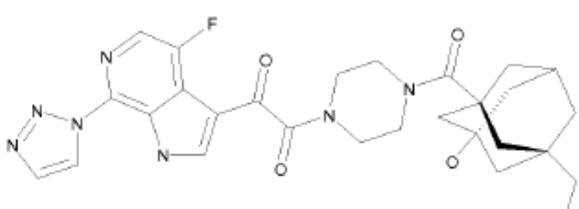
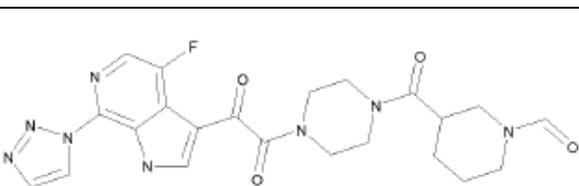
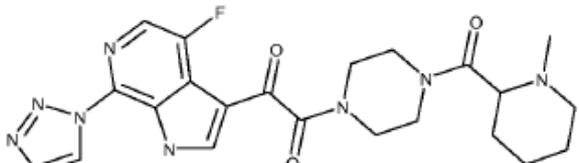
ES 2 585 396 T3

2006		469,2	469,2	3,36	1
2007		455,2	455,2	3,05	1
2008		496,2	496,2	4,89	1
2009		510,3	510,3	8,86	1
2010		496,2	496,2	4,22	1
2011		494,2	494,2	7,99	1
2012		468,2	468,3	7,08	1
2013		455,2	455,2	3,94	1

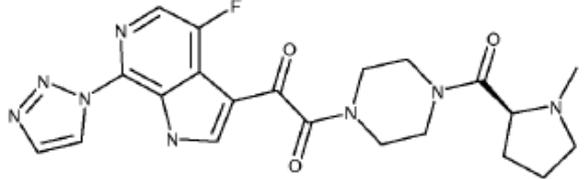
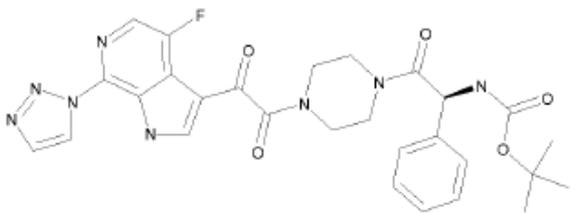
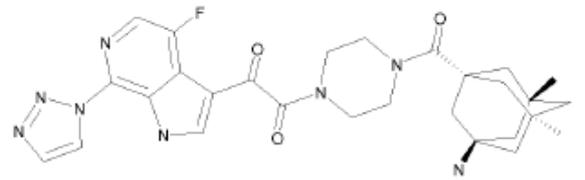
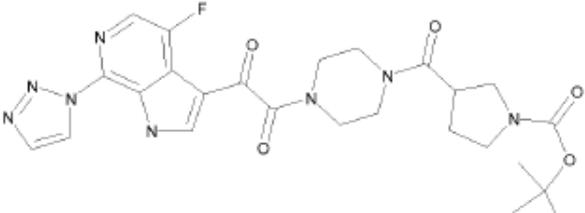
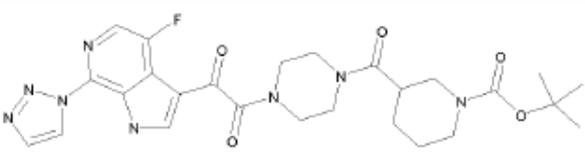
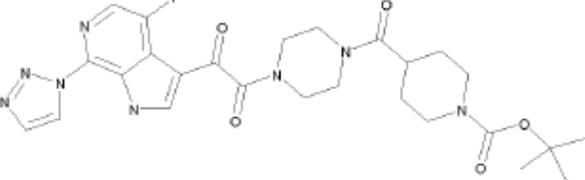
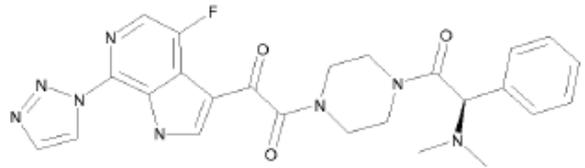
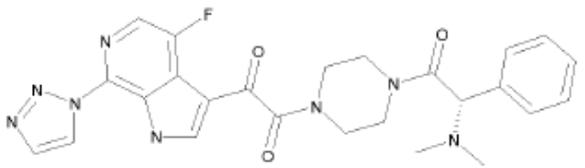
ES 2 585 396 T3

2014		456,2	456,2	4,06	1
2015		442,2	442,2	3,95	1
2016		506,2	506,3	8,12	1
2017		454,2	454,2	6,32	1
2018		470,2	470,2	3,97	1
2019		478,2	478,0	3,455	2
2020		469,2	469,1	2,351	2
2021		469,2	469,0	2,397	2

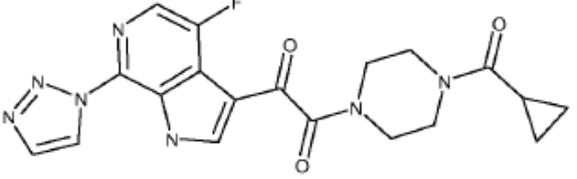
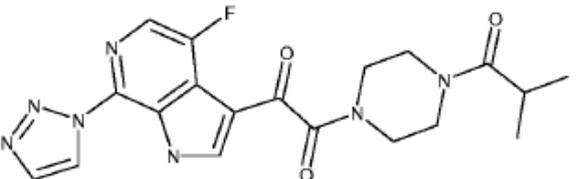
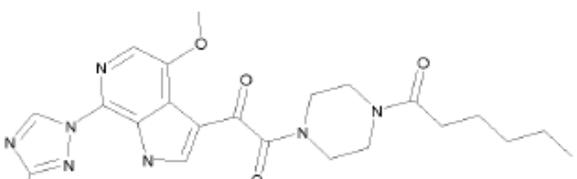
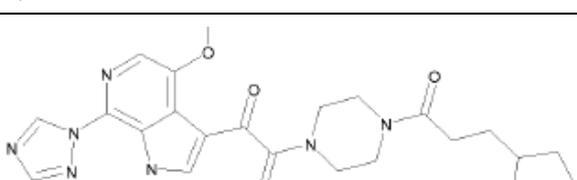
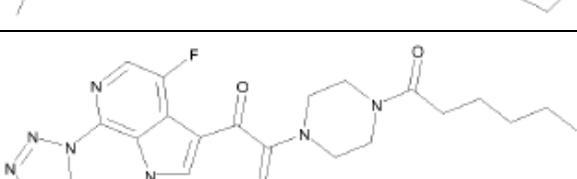
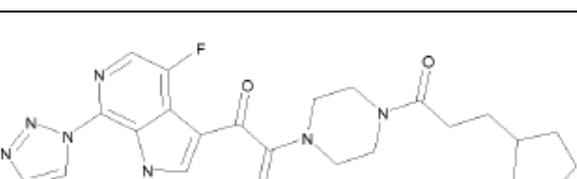
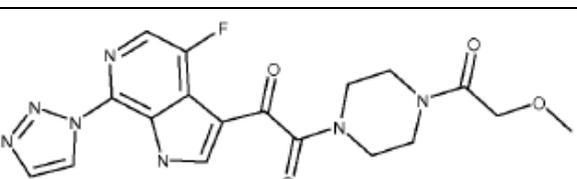
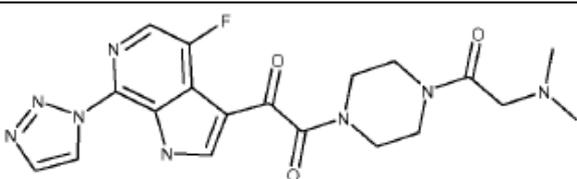
ES 2 585 396 T3

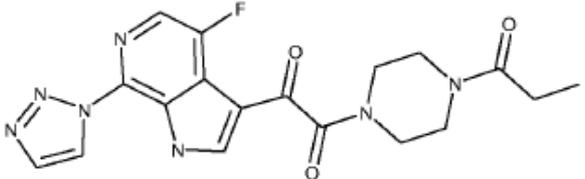
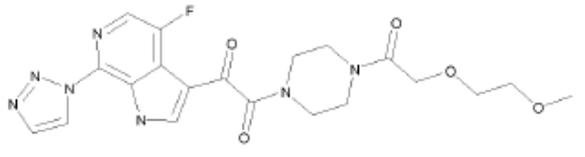
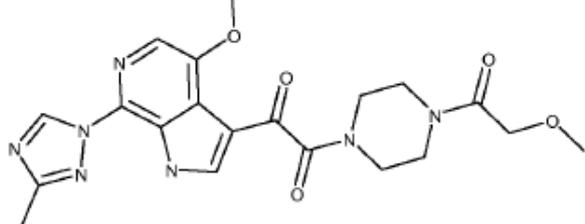
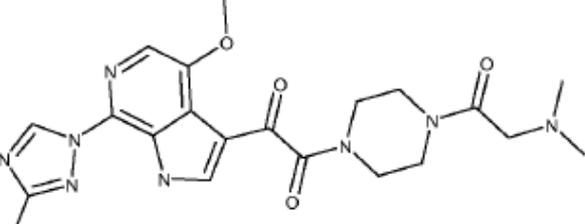
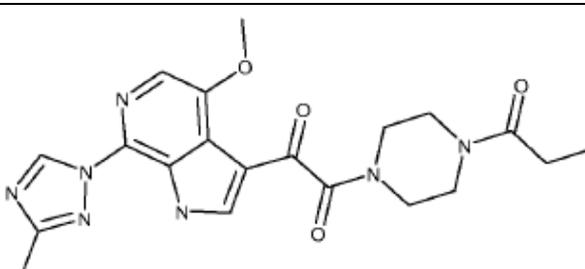
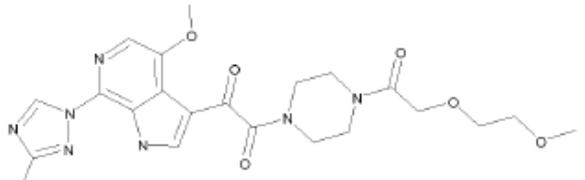
2022		490,2	490,0	3,888	2
2023		478,2	478,0	3,451	2
2024		456,2	456,0	3,088	2
2025		511,3	511,2	2,547	2
2026		577,2	577,2	4,58	2
2027		550,3	550,2	3,792	2
2028		483,2	483,1	2,805	2
2029		469,2	469,1	2,547	2

ES 2 585 396 T3

2030		455,2	455,0	2,38	2
2031		577,2	577,2	4,572	2
2032		549,3	549,2	2,98	2
2033		541,2	541,2	3,93	2
2034		555,3	555,2	4,126	2
2035		555,3	555,2	4,022	2
2036		505,2	505,1	3,163	2
2037		505,2	505,1	3,159	2

ES 2 585 396 T3

2038		412,2	412,0	1,05	3
2039		414,2	414,1	1,17	3
2040		468,2	468,2	1,61	1
2041		494,3	494,3	1,7	1
2042		442,2	442,2	1,58	1
2043		468,2	468,2	1,66	1
2044		416,2	416,2	1,26	1
2045		429,2	429,2	1,13	1

2046		400,2	400,2	1,29	1
2047		460,2	460,2	1,27	1
2048		442,2	442,3	4,015	1
2049		455,2	455,3	3,868	1
2050		426,2	426,3	4,437	1
2051		486,2	486,3	4,213	1

Datos de biología para los ejemplos

- 5
- "µM" significa micromolar;
 - "ml" significa mililitros
 - "µl" significa microlitro;
 - "mg" significa miligramos.

10 A continuación, se describen los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados presentados en la Tabla 2.

Células:

- 15
- Producción de virus: se propagó línea celular de riñón embrionario humano, 293T (HEK 293T), en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma,

St. Louis, MO). Se propagó la línea celular de leucemia de linfocitos T humana MT2 (Programa de reactivos de referencia e investigación del SIDA, Cat. 237) en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT)

- **Infección por virus:** el virus indicador infeccioso redondo individual se produjo mediante la cotransfección de células HEK 293T con plásmido que expresa la envoltura de LAI del VIH-1 junto con un plásmido que contiene un ADNc proviral de LAI del VIH-1 con el gen de la envoltura reemplazado por un gen indicador de la luciferasa de luciérnaga (Chen *et al.*, Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando reactivo lipofectAMINE PLUS como describe el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Procedimiento experimental

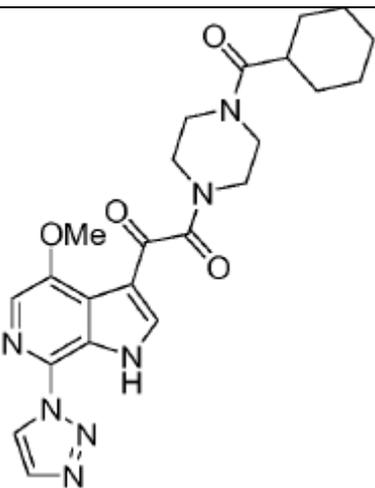
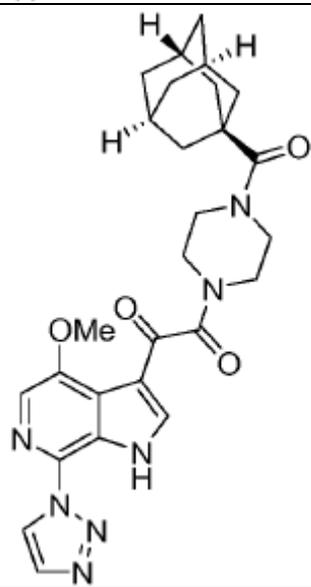
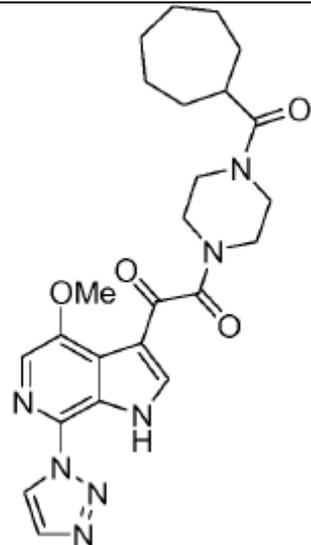
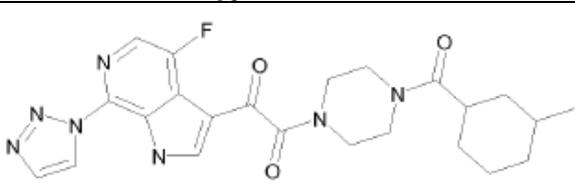
1. Se sembraron células MT2 en placas de 384 pocillos, negras, a una densidad celular de 5×10^3 células por pocillo en 25 μ l de RPMI 1640 que contenía FBS al 10 %.
2. Se añadió el compuesto (diluido en dimetilsulfóxido y medio de crecimiento) a las células a 12,5 μ l/pocillo, de manera que la concentración final del ensayo fuera ≤ 50 nM.
3. Se añadieron 12,5 μ l de virus indicador infeccioso redondo individual en medio de Eagle modificado por Dulbecco a las células sembradas y al compuesto a una multiplicidad de infección (M_{di}) aproximada de 0,01, dando lugar a un volumen final de 50 μ l por pocillo.
4. Se incubaron las células infectadas por el virus a 37 grados centígrados, en un incubador de CO₂, y se recogieron 72 h después de la infección.
5. Se monitorizó la infección viral midiendo la expresión de la luciferasa en las células infectadas usando un kit de ensayo de gen indicador de luciferasa (Steady-Glo, Promega, Madison, WI) como describe el fabricante. A continuación, se cuantificó la actividad de la luciferasa mediante la medición de la luminiscencia usando un lector de placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA).
6. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada compuesto mediante la cuantificación del nivel de expresión de la luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje de la observada para las células infectadas en ausencia de compuesto y restando dicho valor determinado a 100.
7. Una CE₅₀ proporciona un método para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente divulgación. La concentración eficaz para la inhibición del cincuenta por ciento (CE₅₀) se calculó con el software de ajuste de curvas Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes mediante el uso de un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2 (los compuestos 2006, 2007, 2009, 2011, 2020, 2025, 2026, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2045, 2047, 2047, 2049, 2051 son ejemplos de referencia). La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

Tabla 1. Clave de datos biológicos para la CE50

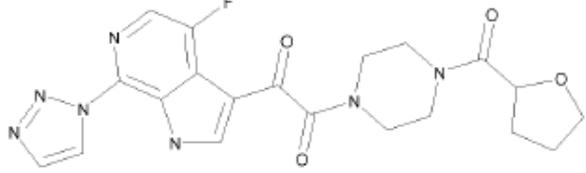
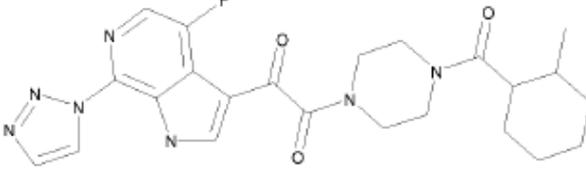
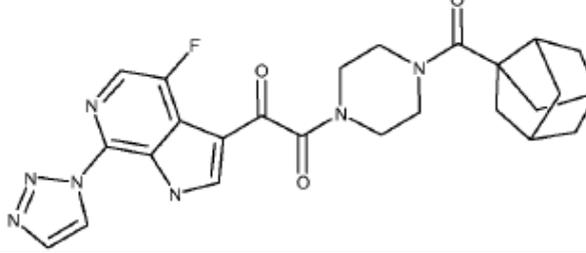
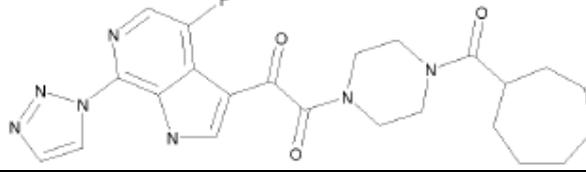
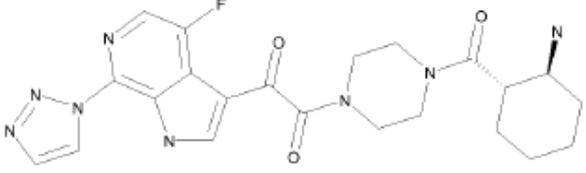
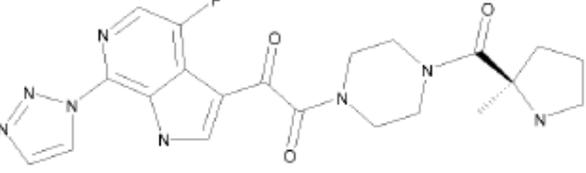
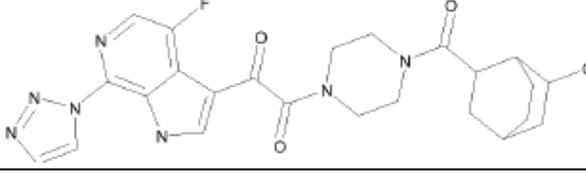
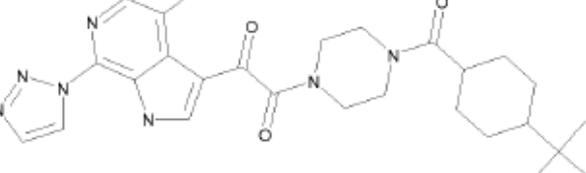
Compuestos con CE ₅₀ > 0,5 μ M	Compuestos con CE ₅₀ < 0,5 μ M
Grupo B	Grupo A

Tabla 2

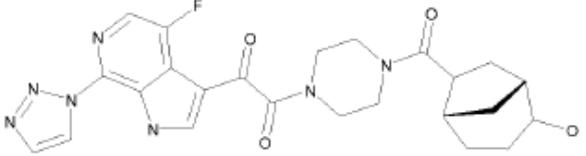
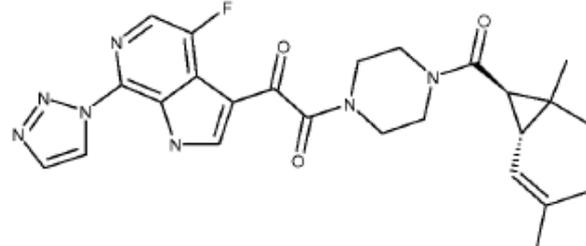
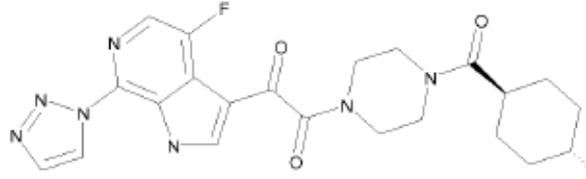
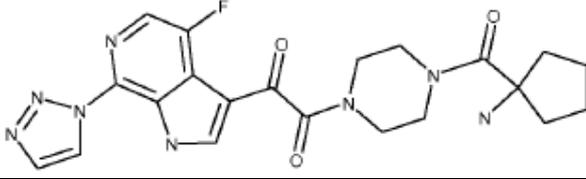
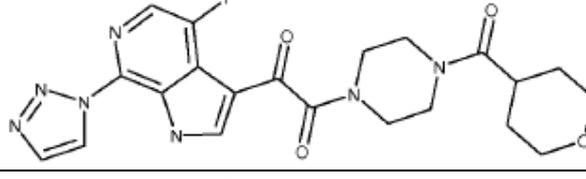
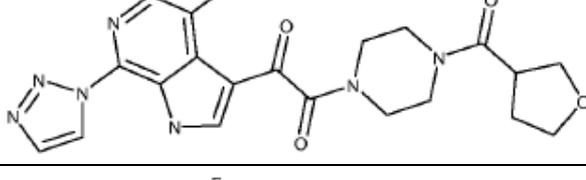
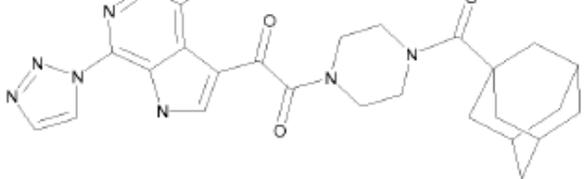
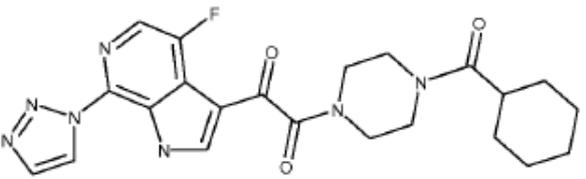
Comp. número	Estructura	Grupo de CE ₅₀ de la Tabla 1
1001		A

<p>1002</p>		<p>A</p>
<p>1003</p>		<p>A</p>
<p>1004</p>		<p>A 0,14 nM</p>
<p>2001</p>		<p>A</p>

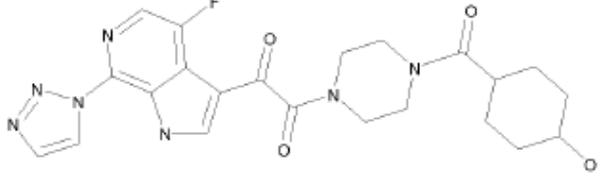
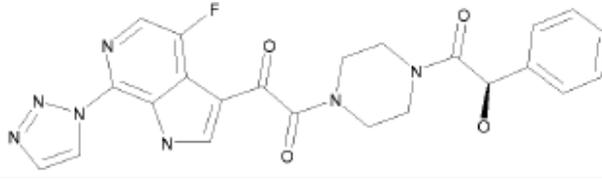
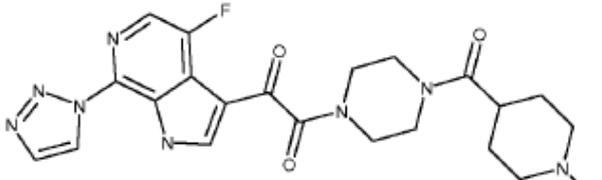
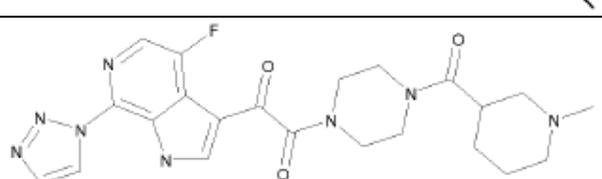
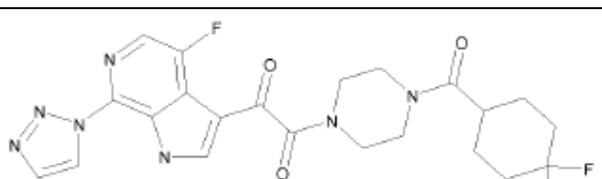
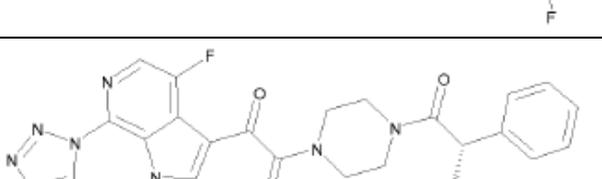
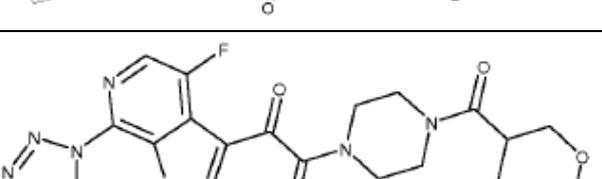
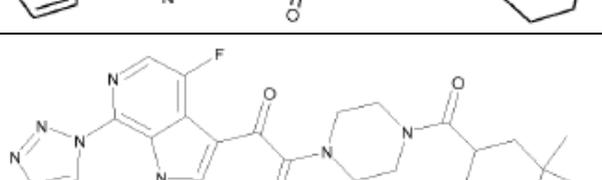
ES 2 585 396 T3

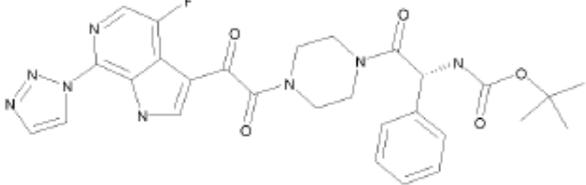
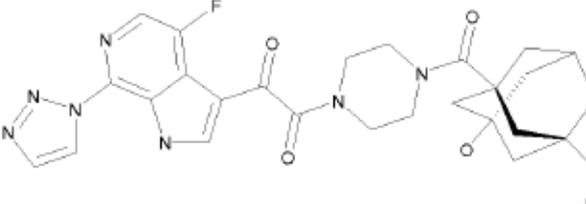
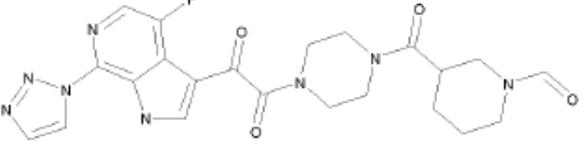
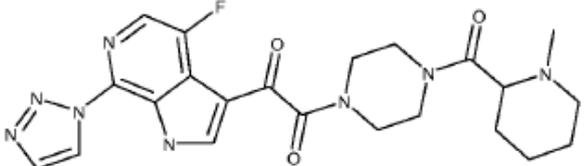
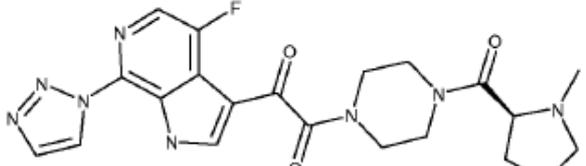
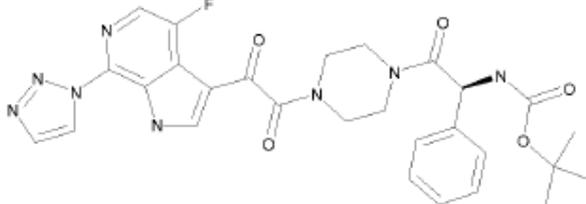
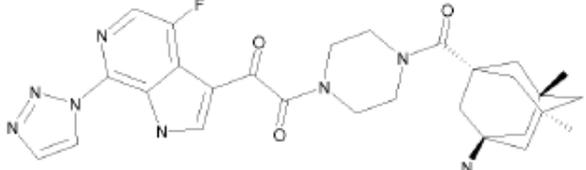
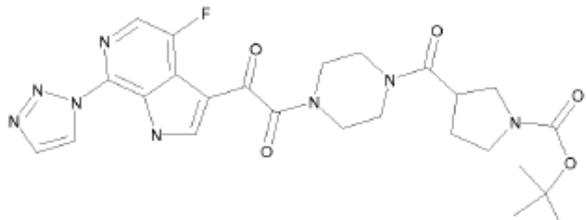
2002		A
2003		A
2004		A 1,15 nM
2005		A 0,36 nM
2006		B
2007		B
2008		A 5,1 nM
2009		B

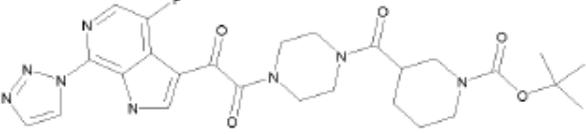
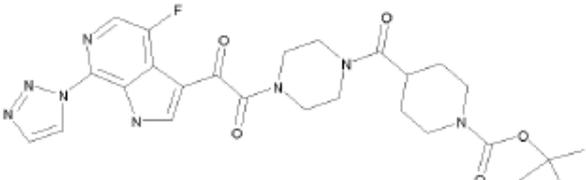
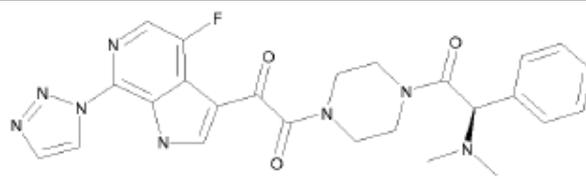
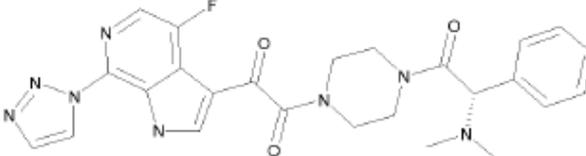
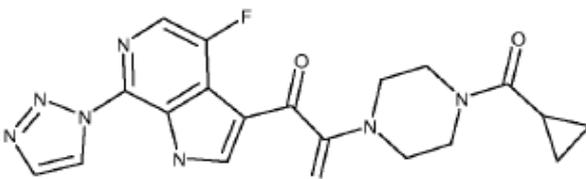
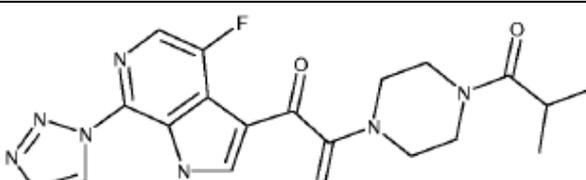
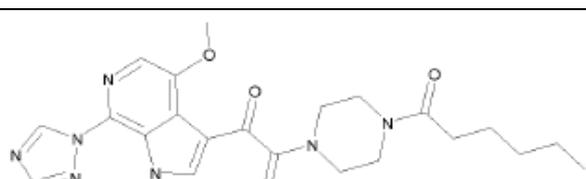
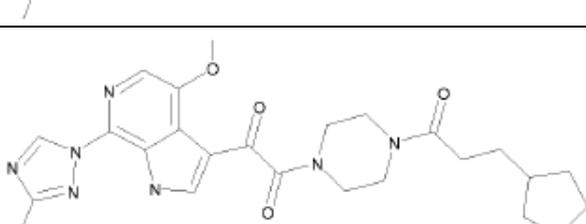
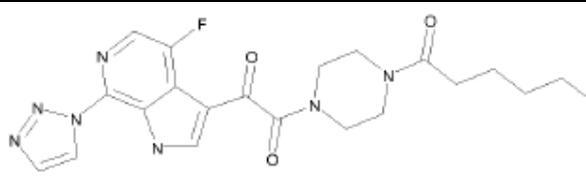
ES 2 585 396 T3

2010		A
2011		B
2012		A
2013		A 450,6 nM
2014		A 12,5 nM
2015		A
2016		A
2017		A 0,11 nM

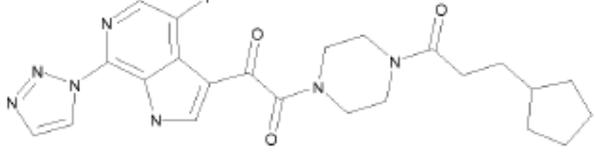
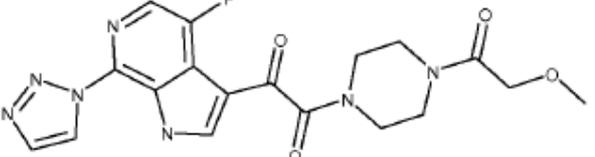
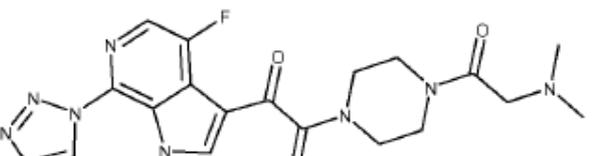
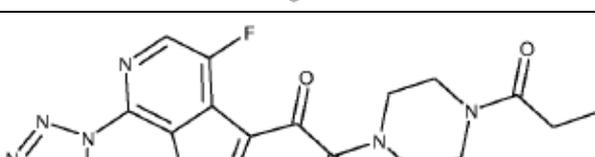
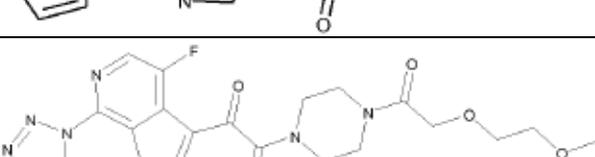
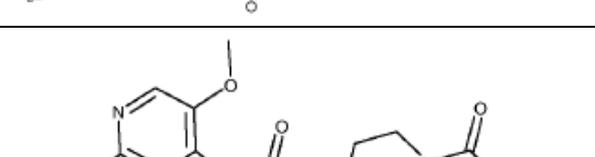
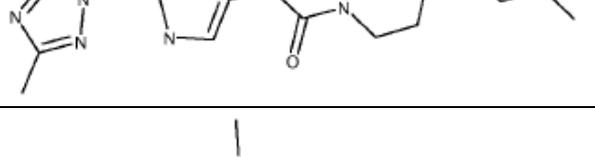
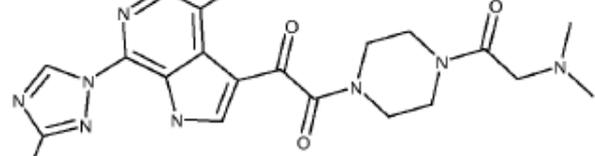
ES 2 585 396 T3

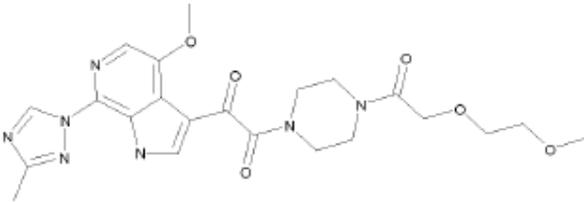
2018		A
2019		A 344,4 nM
2020		B
2021		A 76,9 nM
2022		A
2023		A
2024		A
2025		B

2026		B
2027		A
2028		A 25,5 nM
2029		B
2030		B
2031		B
2032		B
2033		B

2034		B
2035		B
2036		B
2037		B
2038		A
2039		A
2040		A
2041		A
2042		A

ES 2 585 396 T3

2043		A
2044		A
2045		B
2046		A 6,88 nM
2047		B
2048		A
2049		B
2050		A 10,4 nM

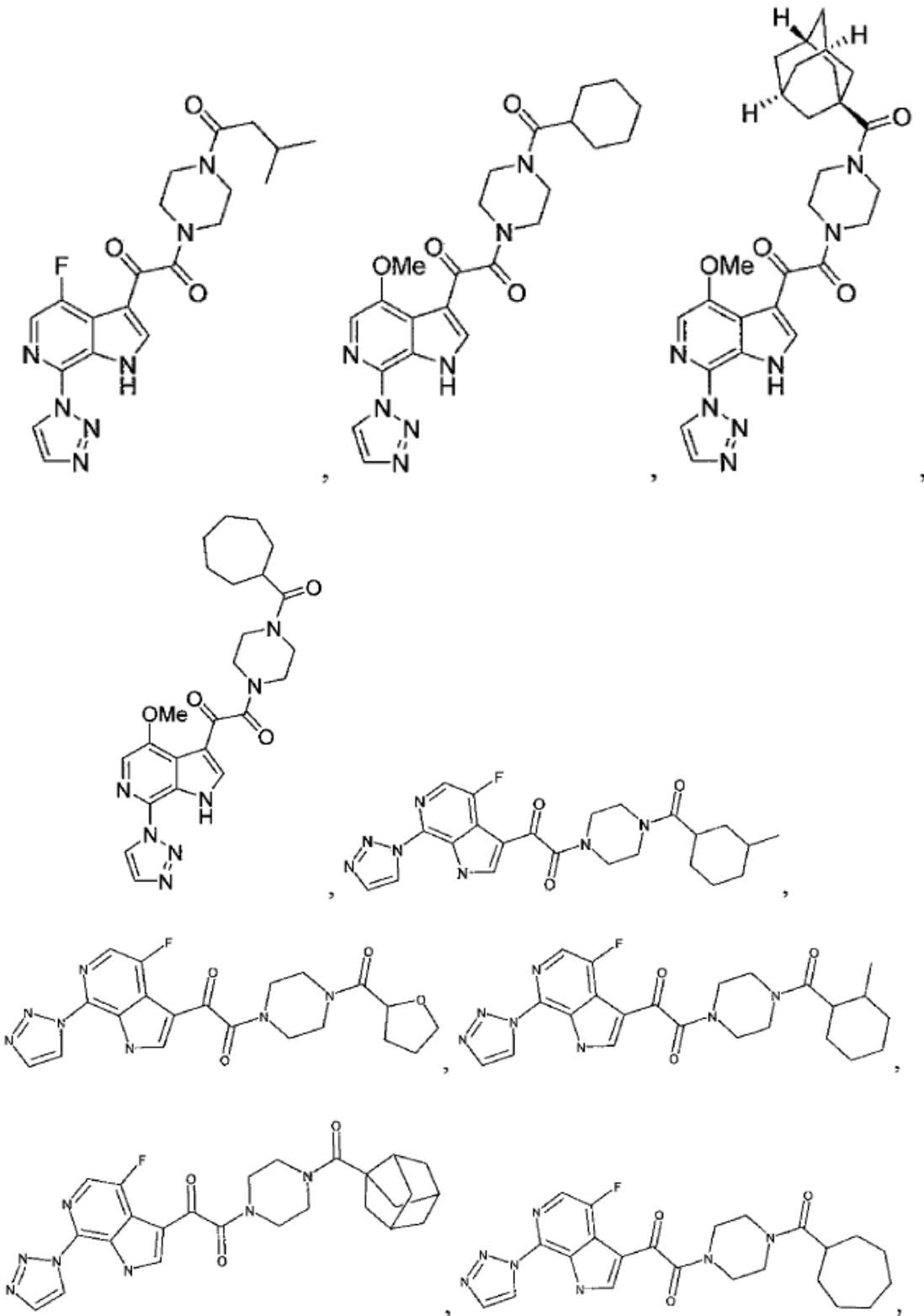
2051		B
------	--	---

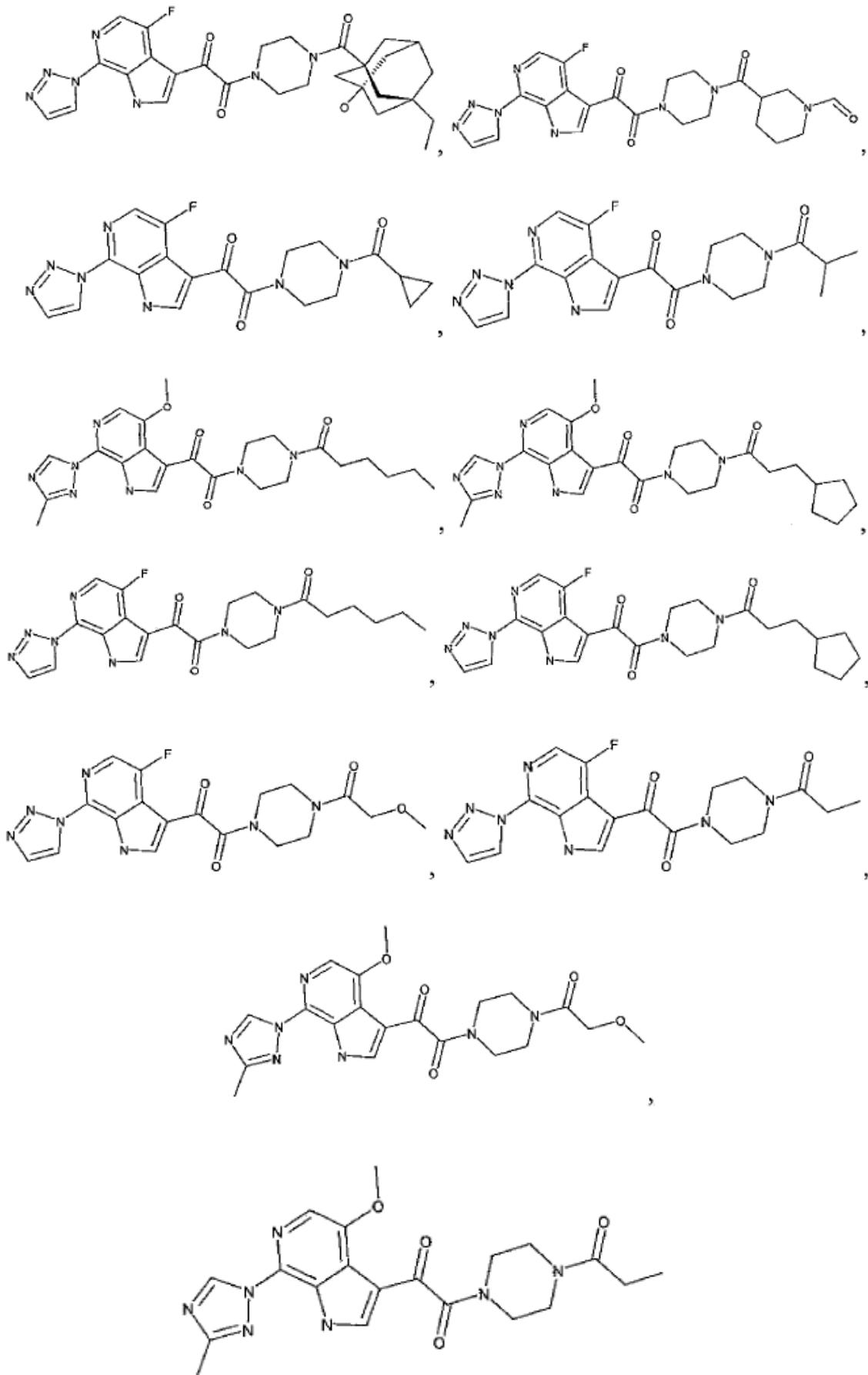
5 La anterior descripción es meramente ilustrativa y, bajo ningún concepto, se ha de considerar como limitante del alcance ni de los principios subyacentes de la invención. De hecho, hay diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, que serán evidentes para los expertos en la materia a partir de los siguientes ejemplos y de la descripción anterior. Dichas modificaciones también pretenden estar englobadas por el alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

5 que se selecciona del grupo de:





y

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de un mamífero infectado por el VIH.
4. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto se usa junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA.
- 10 5. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto se usa en combinación con inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH.